



RÉPUBLIQUE
FRANÇAISE

*Liberté
Égalité
Fraternité*

Inserm

La science pour la santé
From science to health

le magazine

#52

JANVIER 2022

Syndrome de fatigue chronique

Une vraie
maladie ?

Violences sexuelles
Au cœur d'une enquête
accablante

Alzheimer
À la découverte
d'un village expérimental

Applis de santé mentale
Sont-elles efficaces ?

ÉDITO



© Coll. privée

**François Jérôme
Authier**

neurologue à l'institut Mondor
de recherche biomédicale (IMRB)
à Créteil

Les entretiens et les reportages photos qui ont permis la conception de ce magazine ont été menés dans le strict respect des mesures barrières.

Quand la recherche doit surmonter l'épuisement total

Fibromyalgie, endométriose, maladies inflammatoires chroniques de l'intestin... Ces troubles, largement répandus et décrits depuis longtemps, n'ont été pleinement reconnus que très récemment. Dans leur cas, on peut parler de percée réussie : ils existent enfin aux yeux de tous ! Mais d'autres pathologies, qui ne reposent pas sur des lésions organiques facilement observables, sont restées dans l'ombre. La médecine est alors impuissante à apporter reconnaissance, soutien et solutions aux malades qui en sont affectés. Ces derniers se retrouvent d'autant plus isolés que leurs symptômes sont handicapants... et peu caractéristiques. Dans le cas de l'encéphalite myalgique, ou syndrome de fatigue chronique (EM/SFC), ce sont des

douleurs, un épuisement, une intolérance au moindre effort, une fatigue cognitive, l'incapacité à maintenir une vie sociale normale... Pourtant, la reconnaissance d'un problème médical est indispensable pour construire, affiner et diversifier des savoirs : là où on ne soupçonne rien, on ne voit rien. Là où on ne prend pas les patients au sérieux, on ne fait pas de recherche. Aujourd'hui, ce syndrome est en passe d'émerger parmi les troubles à l'origine probablement multifactorielle, et qui méritent une enquête minutieuse. Ceci, grâce aux groupes de malades qui ont porté un discours critique, et informé sur leurs symptômes et leur prise en charge. Grâce à des chercheurs obstinés. Mais aussi « grâce » à la Covid longue, qui provoque des effets secondaires analogues à l'EM/SFC chez un grand nombre de patients, et bénéficie de l'attention internationale et de financements opportuns. Le magazine de l'Inserm fait le bilan sur ce que l'on sait, et ce que l'on ignore, de ce syndrome accablant.

SOMMAIRE

4 À LA UNE

Violences sexuelles Au cœur d'une enquête accablante

6 ACTUALITÉS

C'EST FONDAMENTAL

Diabète L'insulino-résistance vue sous un nouveau jour ?

Maladies neurodégénératives L'animal à la rescousse

Maladies rares Un syndrome peut en cacher un autre

12 C'EST NOTRE SANTÉ

Santé mentale Thérapies psychédéliques : une panacée ?

16 C'EST POUR DEMAIN

Médicaments Jamais sans mes nanoparticules magnétiques

19 C'EST AILLEURS

États-Unis/Cerveau Une carte du cortex moteur primaire pour s'orienter ?

20 TÊTES CHERCHEUSES À L'HONNEUR

José-Alain Sahel Un combat incessant pour préserver la vision

22 L'INSTANT OÙ

Giuseppina Caligiuri « Un résultat anormal devient bon signe ! »

23 PREMIER SUCCÈS

Élodie Segura Comprendre le lien entre alimentation et réponse antitumorale

36 REPORTAGE

Alzheimer À la découverte d'un village expérimental

40 ENTREPRENDRE

Médecine régénérative Des cellules souches comme s'il en pleuvait

42 OPINIONS

Applis de santé mentale Sont-elles efficaces ?

44 VIE DE L'INSERM

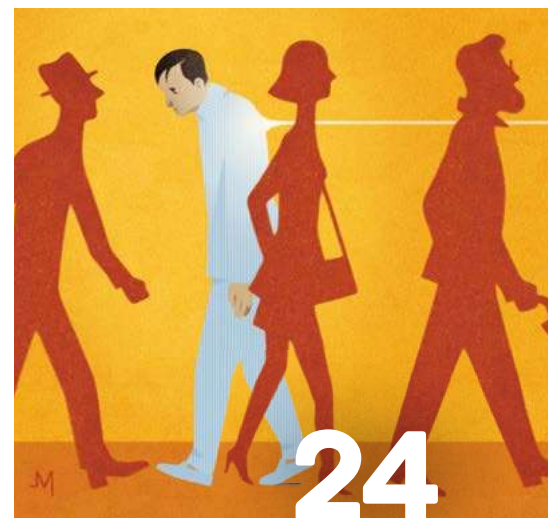
PariSanté Campus Futur fleuron de la santé numérique ?

46 BLOC-NOTES

Histoire Jeanne Calment et l'Inserm, une rencontre mémorable

Attraction Objectif Mars

GRAND ANGLE



SYNDROME DE FATIGUE CHRONIQUE

Une vraie maladie ?

Nous connaissons toutes et tous la fatigue, cette expression subjective d'une perte de vitalité. Elle se manifeste par un entrain diminué, une plus grande peine à effectuer certaines tâches physiques ou cognitives, une perte de motivation, d'endurance... Fort heureusement, elle est généralement passagère. C'est même un signal utile de l'organisme : la fatigue peut constituer le symptôme d'une maladie, comme l'hypothyroïdie ou l'insuffisance hépatique. Mais chez certaines personnes, la situation est plus nébuleuse. L'état de fatigue est prolongé. Il s'étire sur des semaines, des mois, des années. La sensation de manque d'énergie est écrasante, et n'est pas soulagée par une sieste ou des vacances. En outre, les individus concernés ont l'impression que leur cerveau tourne au ralenti : c'est ce que l'on appelle parfois le « brouillard mental », ou *brain fog*. Pourtant, ils ne sont pas victimes d'un burn out ou d'un excès d'activité physique, et n'ont aucune maladie « organique » qu'un médecin aurait

pu détecter. Ils sont seulement épuisés, au point, parfois, de devoir renoncer à une activité professionnelle, sociale, domestique ou de loisir.

« *C'est un peu comme si ces personnes étaient équipées d'une vieille batterie de téléphone, illustre Frédérique Retornaz* médecin interniste et chercheuse à l'Hôpital européen de Marseille. *Si l'appareil est utilisé pour quelques heures ou minutes, même pour des tâches peu gourmandes en énergie, comme tenir une conversation, le niveau de charge diminue à la vitesse grand V. S'il tombe à zéro, c'est le "crash", comme l'appellent les patients – qui se retrouvent cloués au lit. Il faut alors qu'ils rechargent la batterie de leur corps, ce qui peut prendre plusieurs jours. Double peine : la batterie ne se recharge jamais à 100 %.* »

« *Cliniquement, ces personnes sont à plat, comme on le serait avec une bonne grippe. Sauf qu'elles n'ont pas le virus* », précise Jean-Dominique de Korwin, spécialiste de médecine interne et gastro-entérologue au centre hospitalo-universitaire de Nancy. Pour l'Organisation mondiale de la santé,

ces patients sont atteints d'encéphalomyélite myalgique (EM), ou syndrome de fatigue post-virale, selon la dixième *Classification internationale des maladies* (CIM-10). L'Institute of Medicine (IOM) – l'actuelle Académie de médecine américaine – parle de maladie de l'intolérance systémique à l'effort (MISE). En France, pour la Caisse primaire d'assurance mala-

die, les malades souffrent d'une asthénie, c'est-à-dire d'un type de fatigue particulier : le syndrome de fatigue chronique (SFC), classé dans les syndromes fonctionnels inexpliqués, c'est-à-dire sans cause organique identifiée. Aujourd'hui, la majorité des spécia-

listes et des malades parlent d'encéphalomyélite myalgique/syndrome de fatigue chronique (EM/SFC) ; mais ces multiples appellations reflètent les incertitudes qui règnent autour de ce trouble, encore mal connu par la grande majorité des médecins et des chercheurs. Néanmoins, la situation pourrait évoluer, grâce à la révision des critères diagnostiques et des recommandations de prise en charge récemment publiée outre-Manche par le National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Quant à « *la Covid longue, qui lui ressemble beaucoup, elle pourrait contribuer à faire sortir le syndrome de fatigue chronique de l'ornière* », espère François Jérôme Authier, neurologue à l'hôpital Henri-Mondor à Créteil et chercheur à l'Institut Mondor de recherche médicale de l'Inserm. Un espoir que partage Alaa Ghali, médecin interniste au centre hospitalo-universitaire d'Angers :

« **La Covid longue, qui lui ressemble beaucoup, pourrait contribuer à faire sortir le syndrome de fatigue chronique de l'ornière** »

⌚ La Covid longue pourrait changer le regard sur le syndrome de fatigue chronique. Ici, un patient infecté par la Covid-19 dans une salle de quarantaine à l'hôpital.



Frédérique Retornaz : service de médecine interne et maladies infectieuses, Hôpital européen Marseille ; équipe d'accueil 3279, Aix-Marseille Université, Centre d'études et de recherche sur les services de santé et la qualité de vie (Ceress)

Jean-Dominique de Korwin : CHRU de Nancy ; université de Lorraine

François Jérôme Authier : unité 955 Inserm/ Université Paris Est Créteil Val de Marne

Alaa Ghali : département de médecine interne et d'immunologie clinique, CHU d'Angers

amelu.fr/assure/sante/themes/asthenie-fatigue/definition-symptomes-causes

NICE, *Myalgic encephalomyelitis (or encephalopathy)/chronic fatigue syndrome: diagnosis and management*, 29 octobre 2021 ; nice.org.uk/guidance/ng206

« Il serait intéressant que la Covid longue change le regard de la société, des médecins et des chercheurs sur le SFC », et plus généralement, sur toutes les situations où des symptômes inexpliqués sont source de mal-être et de handicap. Et pour cause : « Selon les critères diagnostiques les plus drastiques, le syndrome de fatigue chronique toucherait entre 0,2 et 0,4 % des Européens, soit 130 000 à 270 000 Français, dont une majorité de femmes », indique Jean-Dominique de Korwin.

En quête du bon diagnostic

Quel que soit le nom donné à cet état d'épuisement chronique et invalidant, le premier écueil auquel sont confrontés malades, médecins et chercheurs est le diagnostic. « À ce jour, il n'existe aucun biomarqueur de l'EM/SFC, c'est-à-dire de caractéristiques biologiques propres à ce syndrome. Il existe certes des hypothèses convaincantes sur les mécanismes physiopathologiques en jeu, mais aucune n'est formellement confirmée. Le diagnostic reste donc exclusivement clinique ; dans ce cadre, il faut d'abord s'assurer que la fatigue, qui est un symptôme très courant, n'est pas due à une autre maladie, explique Jean-Dominique de Korwin. Or, jusqu'aux dernières recommandations du NICE, les symptômes à retenir pour identifier les patients qui souffrent d'une EM/SFC étaient imprécis. » Les critères précédents dits « de Fukuda » ont en effet été établis en 1994 par le Centre pour le contrôle et la prévention des maladies (CDC) américain. Le SFC est alors décrit comme « un épuisement chronique inexpliqué par une autre pathologie ou un effort prolongé, qui est nouveau pour le patient et qui dure depuis au moins six mois. Cette fatigue n'est pas soulagée par le repos et réduit significativement toutes ses activités. » À cela, doivent s'ajouter au moins quatre symptômes parmi les suivants : une dégradation sévère de la mémoire à court terme ou de la concentration, des maux de gorge, une sensibilité des ganglions lym-



⌚ Cette table inclinable, à l'hôpital Johns Hopkins (États-Unis), reproduit les symptômes d'une perte de conscience, afin d'établir un éventuel diagnostic d'encephalomyélite myalgique.

© David Parker/SPL/Phonie

phatiques (sièges des cellules du système immunitaire), des douleurs musculaires et articulaires, des maux de tête anormaux, un sommeil non récupérateur, un malaise de plus de 24 heures survenu après un effort peu intense. En 2011, sous la pression de médecins canadiens, un consensus international établit que l'épuisement après un effort physique ou intellectuel est un critère obligatoire pour établir le diagnostic. Il doit s'accompagner d'un état de fatigue responsable d'une diminution de moitié du niveau d'activité associée à au moins une atteinte neurologique, infectieuse et endocrinienne. Quatre ans plus tard, l'IOM insiste sur l'intolérance à l'effort. Aujourd'hui, pour conclure à une

EM/SFC il faut une fatigue handicapante, un malaise post-effort qui s'exprime de manière retardée (environ 12 heures), avec une exacerbation des autres symptômes, un sommeil non réparateur, et des difficultés cognitives. « Enfin, il faut soupçonner l'EM/SFC dès que ces quatre symptômes durent depuis au moins 6 semaines chez les adultes, et 4 semaines chez les enfants et les adolescents », complète Jean-Dominique de Korwin.

« Ces recommandations, enfin claires et bien balisées, constituent une avancée majeure, assure Frédérique Retornaz. Le fait de souligner que les patients sont littéralement « fracassés » de manière retardée après un effort physique, intellectuel ou émotionnel répond au besoin de signes objectifs des médecins : un patient incapable de faire un test d'effort jusqu'au

⌚ F. Estévez-López et al. *J Clin Med.*, 21 mai 2020 ; doi : 10.3390/jcm9051557

⌚ K. Fukuda et al. *Ann Intern Med.*, 15 décembre 1994 ; doi : 10.7326/0003-4819-121-12-199412150-00009

⌚ B. M. Carruthers et al. *J Intern Med.*, 20 juillet 2011 ; doi : 10.1111/j.1365-2796.2011.02428.x

⌚ CDC Washington (DC) : National Academies Press (US), 10 février 2015 ; doi : 10.17226/179012

bout n'est ni en mauvaise condition physique, ni fainéant. Il permettra aussi de différencier l'EM/SFC de la fatigue chronique due à d'autres maladies, par exemple la sclérose en plaques, le lupus, la dépression... Autrement dit, cela évite de mélanger les choux et les carottes, ce qui était le cas avec les critères de Fukuda ! »

En effet, « environ 40 % des malades qui souffrent de sclérose en plaques font des malaises post-effort, qui sont immédiats et s'estompent en quelques heures », précise Alaa Ghali. « Cela ne veut pas dire qu'ils ne sont pas touchés aussi par le syndrome de fatigue chronique, et inversement : nous avons observé des comorbidités. En revanche, on sait aujourd'hui que l'EM/SFC est une maladie à part entière, complète. »

Frédérique Retornaz. Ce diagnostic facilité devrait accélérer les recherches sur des groupes plus homogènes de malades, seul moyen de confirmer certaines hypothèses sur les mécanismes mis en jeu dans cette pathologie, qui reste très complexe. » L'un des mystères qu'il faut urgemment percer concerne l'origine, ou plutôt les origines, de l'EM/SFC, même si « la majorité des patients est capable de dater précisément l'entrée dans la maladie », indique Jean-Dominique de Korwin. Or, aujourd'hui, les scientifiques n'ont pas trouvé les coupables idéaux : infection, stress psychologique, facteurs environnementaux, terrain génétique favorable... Rien n'est à exclure à ce stade.

Une infection coupable ?

Parmi les pistes explorées, les maladies virales sont fréquemment évoquées : « Elles

❖ **Mononucléose infectieuse.** Maladie virale qui se transmet par la salive, appelée aussi maladie du baiser, et qui touche surtout les adolescents et les jeunes adultes

❖ **Fièvre Q.** Maladie bactérienne qui se transmet de l'animal à l'humain

❖ **Fièvre de la Ross River.** Maladie virale transmise par les moustiques présente dans le Pacifique sud, notamment en Nouvelle-Calédonie

↳ S. Rasa et al. *J Transl Med.*, 1^{er} octobre 2018 ; doi : 10.1186/s12967-018-1644-y

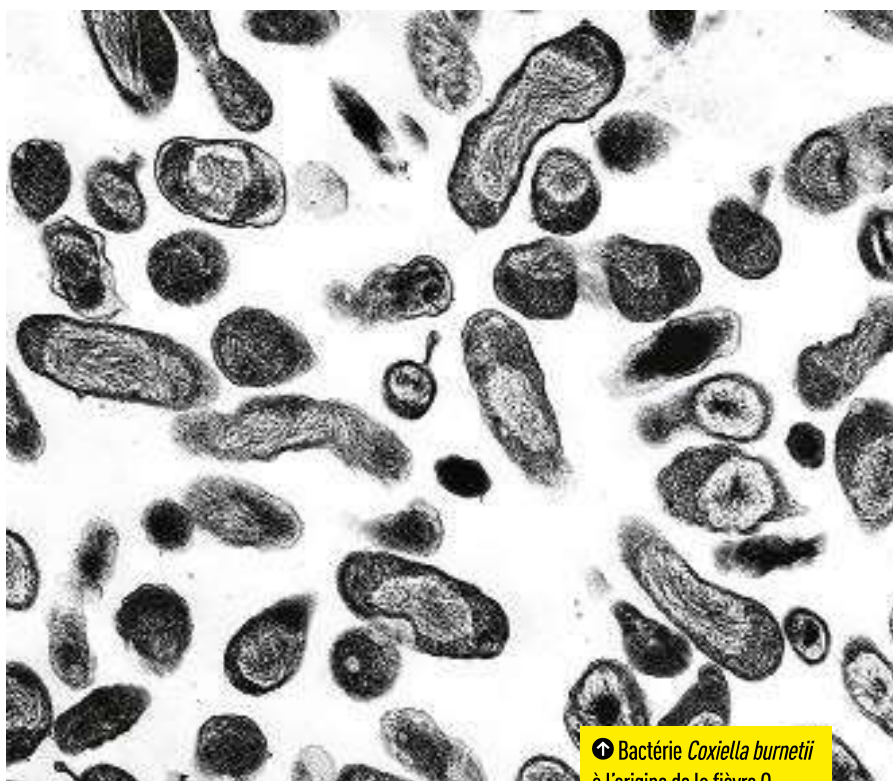
↳ J.-D. de Korwin et al. *Rev Méd Interne.*, 31 mai 2016 ; doi : 10.1016/j.revmed.2016.05.003

↳ B. Z. Katz et al. *Curr Opin Pediatr.*, février 2013 ; doi : 10.1097/MOP.0b013e3182835c1108

↳ J. R. Kerr et al. *J Rheumatol.*, mars 2002 ; 29 (3) : 595-602

↳ I. Hickie et al. *BMJ*, 1^{er} septembre 2006 ; doi : 10.1136/bmj.38933.585764.AE

↳ A. Abrahams et al. *Lancet*, 4 janvier 1919 ; doi : 10.1016/S0140-6736 (01) 22115-1



↑ Bactérie *Coxiella burnetii* à l'origine de la fièvre Q

© NIMM

semblent précéder l'apparition de l'EM/SFC chez environ 50 % des patients », rappelle Euromene (pour European Network on ME/CFS), le consortium européen pour la recherche sur l'EM/SFC dont font partie Jean-Dominique de Korwin et François Jérôme Authier. Comme l'indiquent les deux médecins français, « le virus d'Epstein-Barr à l'origine de la mononucléose infectieuse[❖], et les entérovirus responsables de rhumes sont le plus souvent cités dans la littérature scientifique comme agents "déclenchants" de la maladie. Par ailleurs, des chercheurs américains ont observé que 13 %, 7 % et 4 % des adolescents (majoritairement des filles) présentent les critères d'EM/SFC respectivement 6, 12 et 24 mois après avoir eu une mononucléose. » Un lien avec le parvovirus B19, responsable de l'éruption de plaques de boutons bénins, a été établi par une équipe londonienne : 16 % d'une cohorte de patients présentaient un tableau clinique de l'EM/SFC avec malaise post-effort. Plus largement, des chercheurs australiens ont montré que 11 % des malades suivis après une mononucléose, une fièvre Q[❖] due à la bactérie *Coxiella burnetii* ou une fièvre de la Ross River[❖] engendrée par le virus du même nom pré-

sentaient un syndrome de fatigue chronique. La survenue de l'EM/SFC pourrait donc être indépendante de la nature même de l'infection... Qu'importe le pathogène, pourvu qu'on ait les symptômes ? En outre, certains virus, comme l'herpès, subsistent dans l'organisme pendant plusieurs années. Ils pourraient se réactiver partiellement, engendrant une inflammation de faible intensité, mais prolongée, qui contribuerait à la manifestation de l'EM/SFC.

La Covid longue y met du sien

Si l'hypothèse virale se confirme, l'EM/SFC pourrait alors constituer une sorte de dommage collatéral de la Covid-19... Une supposition très probable dans la mesure où « ce n'est pas la première fois qu'une épidémie virale s'accompagne de ce syndrome », souligne François Jérôme Authier. Suite à la grippe espagnole de 1918 due au virus H1N1, il n'était pas encore question de l'EM/SFC, mais le malaise post-effort avait été identifié en tant que séquelle. Ainsi, dès 1918, un médecin serbe conseillait : « Il faut [...] éviter tout effort corporel car [...] une mort subite peut survenir même après la guérison de la grippe espagnole. » Quatre-vingts ans

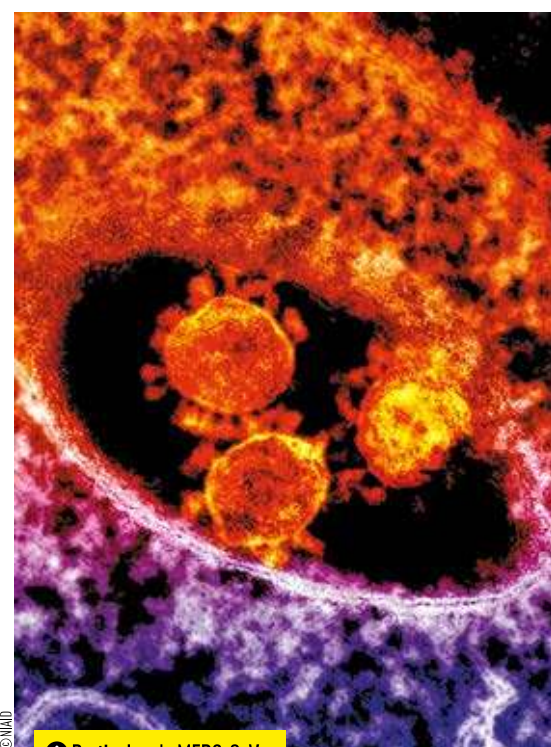
plus tard, mêmes causes, mêmes effets : une étude norvégienne a estimé qu'au cours de l'épidémie de grippe A de 2009, le risque de développer une EM/SFC a été multiplié par deux. Autre exemple : en 2005-2006, La Réunion a fait face à une épidémie de chikungunya, une maladie virale rhumatismale transmise par des moustiques. Grâce à la cohorte Serochik de l'Inserm, portée par **Patrick Gérardin**, médecin épidémiologiste au centre hospitalo-universitaire de La Réunion, les chercheurs ont constaté que, sur les 362 personnes qui avaient ressenti des douleurs rhumatismales ou de la fatigue au début de la maladie, « 26 % répondaient aux critères de l'EM/SFC » deux ans après.

Mais qu'en est-il des coronavirus, le sujet qui nous obsède actuellement ? Des méta-analyses montrent que l'épidémie du syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS) de 2002-2003 et celle du syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS) de 2013 ont également laissé leur cortège de séquelles : atteintes respiratoires, activité réduite, trouble du stress post-traumatique, dépression, anxiété et bien sûr fatigue. Une équipe de Hong Kong en Chine a constaté que plus de 41 mois après l'épidémie de SARS-CoV-1, 27,1 % des

malades suivis pouvaient être classés EM/SFC. Le Centre des maladies infectieuses de Séoul, en Corée, a quant à lui observé que 18 mois après la fin de l'épidémie de MERS, 32,7 % des survivants présentaient un syndrome clairement identifié. De quoi justifier des inquiétudes sur les effets à moyen et long terme de l'infection au SARS-CoV-2...

Les ravages de la pandémie en question

« Dès le début de la crise sanitaire liée à la Covid-19, nous – les médecins et chercheurs qui travaillons sur le syndrome de fatigue chronique – avons pressenti qu'elle pourrait entraîner des EM/SFC en grand nombre », explique François Jérôme Authier. Un pressentiment qui pourrait se vérifier, comme le montrent de nombreuses études sur les Covid longues, dans lesquelles apparaissent clairement les critères diagnostiques de l'EM/SFC. Dès janvier 2020, l'Inserm avait lancé la cohorte French Covid afin de suivre les malades hospitalisés. Grâce à elle, **Jade Ghosn**, infectiologue à l'hôpital Bichat à Paris et chercheur du laboratoire Infection, antimicrobiens, modélisation, évolution, a montré que, six mois après l'hospitalisation, 60 % des 1 137 malades suivis présentaient au moins une séquelle, et un quart en avaient trois. Les plus rapportées sont une fatigue intense (40 %), une gêne respiratoire (30 %), des douleurs articulaires (18 %) et musculaires (17 %) et des maux de tête (11 %). Par ailleurs, les femmes étaient plus nombreuses que les hommes à présenter au moins trois séquelles, alors qu'elles étaient moins à risque de formes graves. Enfin, un tiers des malades qui avaient une activité professionnelle avant leur hospitalisation n'ont pas pu la reprendre. L'étude coordonnée par **Yann Nguyen** de l'hôpital Beaujon à Paris et du Centre de recherche en épidémiologie et santé des populations de l'Inserm complète le tableau : les patients signalent des pertes de mémoire, des troubles de la concentration et du sommeil. Un tiers des sportifs réguliers n'ont pas repris le sport et plus de



Particules de MERS-CoV

64 % de ceux qui l'ont fait indiquent être à un niveau d'activité plus bas qu'avant l'hospitalisation. Grâce à la cohorte Comebac (Consultation multi-expertise de Bicêtre après Covid-19), des équipes de l'Inserm, de l'hôpital du Kremlin-Bicêtre et de l'université Paris-Saclay font un constat similaire. « Il est normal que l'organisme des malades hospitalisés, malmenés par la Covid et/ou la réanimation, soit meurtri



© Library of Congress

Pendant l'épidémie de grippe espagnole aux États-Unis en 1918, l'accès aux transports de la ville de Seattle était interdit aux personnes ne portant pas de masque.

Patrick Gérardin : CIC 1410 Inserm/Université de La Réunion

Jade Ghosn : unité 1137 Inserm/Université de Paris

Yann Nguyen : unité 1018 Inserm/Institut Pasteur/Université Paris-Saclay/Université de Versailles-Saint-Quentin-en-Yvelines

P. Magnus et al. *Vaccine*, 17 novembre 2015 ;
doi : 10.1016/j.vaccine.2015.10.018

A. Duvignaud et al. *Epidemiol Infect.*, 28 février 2018 ;
doi : 10.1017/S0950268818000031

H. Ahmed et al. *J Rehabil Med.*, 31 mai 2020 ;
doi : 10.2340/16501977-2694

J. P. Rogers et al. *Lancet Psychiatry*, 18 mai 2020 ;
doi : 10.1016/S2215-0366 (20) 30203-0

M. H.-B. Lam et al. *Arch Intern Med.*, 14 décembre 2009 ;
doi : 10.1001/archinternmed.2009.384

S. H. Lee et al. *Psychiatry Investig.*, 7 janvier 2019 ;
doi : 10.30773/pi.2018.10.22.3

J. Ghosn et al. *Clin Microbiol Infect.*, 10 mai 2021 ;
doi : 10.1016/j.cmi.2021.03.012

E. Garrigues et al. *J Infect.*, 25 août 2020 ;
doi : 10.1016/j.jinf.2020.08.029

sur le long terme, reconnaît Frédérique Retornaz. *Ce qui est plus déroutant, c'est que des patients qui ont eu une Covid-19 légère ressentent les mêmes symptômes persistants et invalidants.* »

Pour preuve, les travaux de **Viet-Thi Tran** et de **Carolina Riveros**, respectivement co-investigateur et ingénieure d'étude de la cohorte Compare (Communauté de patients pour la recherche), dirigée par **Philippe Ravaud** du Centre de recherche en épidémiologie et statistique (Cress) dans lequel l'Inserm est impliqué. De décembre 2020 à mi-février 2021, la cohorte comptait 1 360 déclarations de Covid longue. Les épidémiologistes qui avaient élaboré un questionnaire afin d'évaluer la sévérité de la maladie et son impact ont interrogé 1 022 patients avec Covid-19 confirmée ou suspectée. Parmi ceux-ci, la grande majorité (1 001) n'avait pas été hospitalisée. Fatigue, maux de tête, « brouillard mental » et troubles du sommeil sont décrits par 60 à 90 % des personnes. Et plus de 80 % indiquent que la maladie évolue par poussées, un phénomène observé dans l'EM/SFC. Conséquences sur leur quotidien : la moitié a besoin d'aide pour certaines activités à la maison et/ou au travail, et plus des trois quarts ressentent leur état comme « insoutenable ». L'étude estime que la qualité de vie de ces patients est environ 40 % inférieure à celle de la population générale. De fait, « *les signes et symptômes persistants trois semaines après l'infection peuvent être associés à plusieurs entités cliniques distinctes : des lésions organiques dues à la maladie ou*

à son traitement, un syndrome de fatigue post-virale, une excréation [une libération, ndlr.] virale prolongée, une réinfection, des facteurs mentaux tels que le stress post-traumatique », précise l'équipe du Cress. Malgré les similitudes de symptômes entre la Covid longue et l'EM/SFC, aucune étude à ce jour ne conclut à un lien formel entre les deux, mais aucun travail ne l'exclut. Néanmoins, toutes les publications soulignent l'urgence des recherches sur le sujet ; « *des recherches qui pourraient aussi contribuer à mieux comprendre l'EM/SFC* », assure Jean-Dominique de Korwin.

Stress, traumatismes et autres aléas

Les infections n'expliquent pas la survenue de l'EM/SFC chez tous les patients. Les traumatismes de l'enfance qui ont un fort retentissement psychique – les abus physiques, sexuels, psychologiques, et la négligence par exemple – pourraient aussi être en cause. Stefan Kempke de l'université de Louvain en Belgique a établi que la moitié des malades rapportent au moins un traumatisme qui multiplierait de 6 à 8 fois le risque de développer une EM/SFC plus sévère, selon des chercheurs du CDC d'Atlanta aux États-Unis ; un risque qui augmente avec la gravité des traumatismes... Plus largement, un stress intense pourrait être

source d'EM/SFC, comme en témoignent les études sur le syndrome de la guerre du Golfe, qui a opposé, au début des années 1990, l'Irak à une coalition de 35 pays, dirigée par les États-Unis. « *Les séquelles des vétérans américains et britanniques sont des symptômes caractéristiques de l'EM/SFC : fatigue, troubles cognitifs, douleurs musculaires et même malaise post-effort* », indique François Jérôme Authier. Par exemple, au Kansas, 7,1 % des vétérans de la guerre du Golfe présentent une EM/SFC – avec une prévalence plus élevée pour ceux qui ont combattu sur le terrain, par rapport aux militaires restés sur les navires. Selon ces chercheurs, « *les premiers pourraient avoir été confrontés à un plus grand nombre ou à une plus grande concentration d'expositions potentiellement toxiques, et avoir subi davantage de traumatismes liés au combat* ».

Fort heureusement, tout le monde ne développe pas une EM/SFC au moindre rhume ou après un stress intense. « *D'après notre expérience et diverses études, il y a sans doute une dimension génétique qui prédispose certains à développer la maladie, mais aussi des*

phénomènes épigénétiques [c'est-à-dire des modifications de l'activité des gènes, ndlr.] », indique Frédérique Retornaz. En la matière, aucun profil type ne se dégage, mais les gènes modifiés interviennent dans les mécanismes physiopathologiques soupçonnés d'être impliqués dans l'EM/SFC.

« Fait déroutant, des patients qui ont eu une Covid-19 légère ressentent les mêmes symptômes persistants et invalidants que ceux hospitalisés »

Le stress intense, comme celui vécu par ces soldats américains pendant la guerre du Golfe en 1991, pourrait être source d'EM/SFC.



© Eric Bouvet/Rea

Viet-Thi Tran, Carolina Riveros, Philippe Ravaud : unité 1153 Inserm/Université de Paris/ Université Sorbonne Paris Nord/INRAE

↳ V.-T. Tran *et al. Clin Infect Dis.*, 29 avril 2021 ; doi : 10.1093/cid/ciab352

↳ S. Kempke *et al. J Psychiatr Res.*, 16 février 2013 ; doi : 10.1016/j.jpsychires.2013.01.021

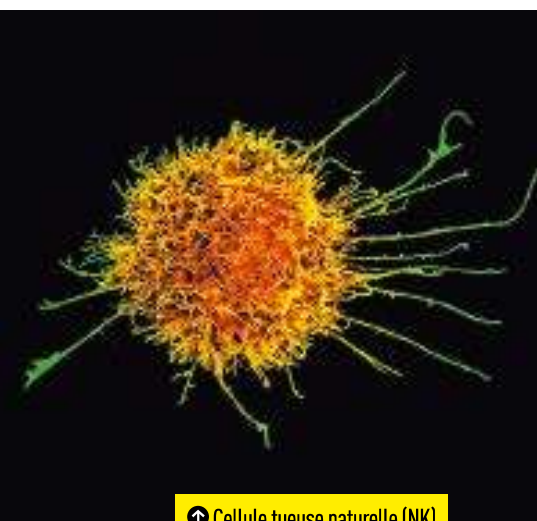
↳ C. Heim *et al. Arch Gen Psychiatry.*, novembre 2006 ; doi : 10.1001/archpsyc.63.11.1258

↳ C. Heim *et al. Arch Gen Psychiatry.*, janvier 2009 ; doi : 10.1001/archgenpsychiatry.2008.508

↳ L. Steele. *Am J Epidemiol.*, 15 novembre 2000 ; doi : 10.1093/aje/152.10.992

↳ E. M. van de Putte *et al. Pediatrics.*, juin 2006 ; doi : 10.1542/peds.2005-2307

↳ C. M. Lakhani *et al. Nat Genet.*, 14 janvier 2019 ; doi : 10.1038/s41588-018-0313-7



↑ Cellule tueuse naturelle (NK)

© NIAID

En l'occurrence, « ces dernières années, de plus en plus d'études ont montré que l'EM/SFC pourrait être une maladie du système immunitaire, du système nerveux autonome et des mitochondries, les usines à énergie de nos cellules », résume Frédérique Retornaz.

Quand le système immunitaire déraile

Le système immunitaire des patients pourrait en effet être dérégulé... mais apposons, cette fois encore, un bémol : il y a là de forts soupçons, mais toujours pas de coupable idéal ! Selon cette hypothèse, les deux types d'immunité, innée et acquise, pourraient être impliqués dans la manifestation de la maladie. Côté immunité innée, les cellules tueuses naturelles (NK pour *natural killer*), des lymphocytes qui tuent les cellules infectées par un agent pathogène et alertent les autres acteurs de l'immunité acquise, sont sur la sellette. « Dans l'EM/SFC, leur taux est plus bas

que la normale. Particulièrement celui des CD56bright, impliquées dans la régulation de la réponse immunitaire », indique Jean-Dominique de Korwin. En outre, elles seraient moins efficaces pour détruire les cellules indésirables...

Côté immunité acquise, les lymphocytes B – les cellules chargées de produire les anticorps – montreraient également quelques déficiences. Plus précisément, il semblerait que le processus qui permet aux lymphocytes B immatures d'acquies la capacité à reconnaître les pathogènes soit très perturbé chez les malades. Selon des immunologistes britanniques, « ces modifications pourraient suggérer une tendance subtile à l'auto-immunité », un phénomène dans lequel le système immunitaire s'en prend à tort aux cellules de l'organisme – comme par exemple dans le diabète de type 1, dû à la destruction de cellules du pancréas.

Pour que le système immunitaire soit pleinement efficace, les cellules qui le composent communiquent grâce à des médiateurs, les cytokines. Ces messagères sont notamment responsables de l'inflammation et de l'« orage cytokinique » observé dans la Covid-19, qui peut conduire à la mort des malades. Or, il existe des cytokines pro-inflammatoires et d'autres anti-inflammatoires, qui fonctionnent en

réseau. Dans l'EM/SFC, de nombreuses études montrent que leurs taux sont modifiés, mais les données divergent quand il s'agit de déterminer lesquelles augmentent, et lesquelles diminuent... Cette divergence pourrait être due au fait que ces taux se modifient au cours de la progression de la maladie, comme l'ont montré des équipes de l'université d'Alberta au Canada.

Si des dysfonctionnements supposés du système immunitaire pourraient contribuer à maintenir les malades dans un état inflammatoire, un autre suspect doit être considéré : le microbiote, l'écosystème de bactéries qui tapisse notre intestin et est étroitement lié à de nombreux aspects de



↓ Lymphocyte B

© NIAID

L'immunité acquise mise à mal

Des médecins d'Anvers en Belgique ont observé que les cellules NK des malades EM/SFC présentent des anomalies au niveau des récepteurs membranaires qui commandent leur activation. Une équipe de l'université Bond en Australie, quant à elle, a établi qu'elles expriment trop de perforine, une protéine qui perce la membrane de la cellule infectée, mais insuffisamment de granzymes A et K, les enzymes qui entraînent la mort cellulaire. Toujours en Australie, des variants génétiques ont été identifiés dans des canaux TRP (pour *transient receptor potential*) chargés de laisser passer le calcium, et dans des récepteurs à l'acétylcholine, un neurotransmetteur, ce qui expliquerait ainsi les défaillances des cellules NK. L'enquête immunitaire pointe également deux autres populations de cellules de l'immunité innée : les lymphocytes T

auxiliaires, qui coordonnent l'intervention des différentes cellules du système immunitaire, et les lymphocytes T CD8 qui, une fois activés par les premiers, détruisent les cellules infectées. Selon les travaux d'immunologistes du King's College de Londres, les patients EM/SFC présenteraient une production anormale de ces deux types de lymphocytes. Cerise sur le gâteau, ils fonctionneraient mal, seraient moins activés et présenteraient un métabolisme diminué...

Neurotransmetteur. Composé chimique libéré par les neurones qui agit sur d'autres neurones

↓ J. Mihaylova et al. *Neuro Endocrinol Lett*, août 2007 ; 28 (4) : 477-83

↓ E. W. Brenu et al. *J Transl Med*, 28 mai 2011 ; doi : 10.1186/1479-5876-9-81

↓ S. Marshall-Gradisnik et al. *Appl Clin Genet*, 31 mars 2016 ; doi : 10.2147/1ACG.S99405

↓ A. Skowera et al. *Clin Exp Immunol*, 22 janvier 2004 ; doi : 10.1111/j.1365-2249.2004.02354.x

↓ M. Curriu et al. *J Transl Med*, 20 mars 2013 ; doi : 10.1186/1479-5876-11-68

↓ A. H. Mandarano et al. *J Clin Invest*, 2 mars 2020 ; doi : 10.1172/JCI132185

↑ **Système nerveux autonome.** Système nerveux qui contrôle les processus physiologiques internes, comme l'activité cardiaque, la digestion, et qui intervient dans les réactions au stress

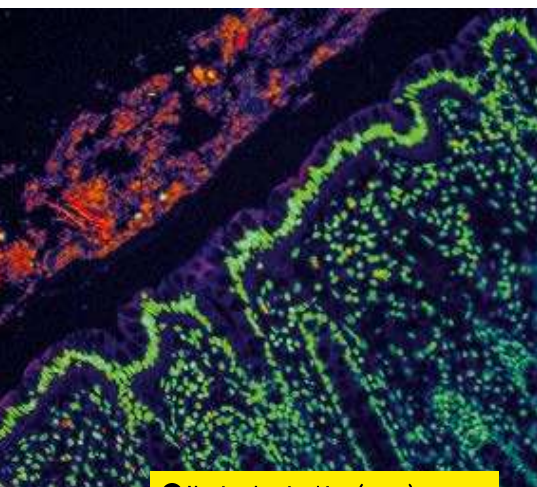
↑ **Immunité innée.** Première ligne de défense de l'organisme contre les agents infectieux, non spécifique d'un pathogène donné

↑ **Immunité acquise.** Défense de l'organisme contre les agents infectieux, spécifique d'un pathogène donné, qui se met en place après l'immunité innée

↓ T. Michel et al. *J Immunol*, 1^{er} avril 2016 ; doi : 10.4049/jimmunol.1502570

↓ A. S. Bradley et al. *Clin Exp Immunol*, 29 novembre 2012 ; doi : 10.1111/cei.12043

↓ L. Russell et al. *BMC Immunol*, 10 mars 2016 ; doi : 10.1186/s12865-016-0142-3



⬆ L'action du microbiote (rouge) sur l'intestin (vert) pourrait expliquer en partie certains symptômes de l'EM/SFC.

© Inserm/Thierry Péron

notre santé, comme le métabolisme des sucres et la santé mentale. Des équipes du Colorado aux États-Unis ont ainsi observé que les malades EM/SFC présentent un microbiote bien différent de celui des personnes saines. En outre, plusieurs jours après un effort, les bactéries qui passent dans le sang mettent plus de temps à normaliser leurs taux chez les malades par rapport aux personnes saines. Les réactions immunitaires engendrées par les bactéries du microbiote pourraient expliquer, en partie, le malaise post-effort caractéristique dont sont victimes les personnes atteintes de l'EM/SFC.

Retour en force du stress

Un autre contributeur à l'inflammation est souvent observé chez les malades : le stress oxydant. Ce phénomène délétère intervient quand l'organisme produit plus d'agents oxydants[❗], notamment des radicaux libres, que d'antioxydants[❗]. Or, les radicaux libres détruisent indifféremment tout ce qui passe à leur portée : membrane des cellules, ADN, lipides... ils ne font pas dans la dentelle ! Yves Jammes de l'hôpital européen de Marseille et du Centre de recherche en cardiovasculaire et nutrition (C2VN) a montré qu'au repos les malades présentent plus de radicaux libres et moins d'antioxydants que la normale. Chez eux, à l'occasion d'un effort physique, le stress oxydant augmente, et est corrélé à une réduction marquée de l'excitabilité de la membrane musculaire, c'est-à-dire de sa capacité à répondre à la stimulation d'un

neurone pour se contracter. « Nous avons observé que les protéines de stress (HSP pour heat shock protein) censées protéger contre le stress oxydant sont beaucoup plus basses au repos chez les malades, et n'augmentent pas suffisamment pendant l'effort, explique le médecin. Je soupçonne qu'à la suite d'épisodes de stress – infectieux, physique ou émotionnel – successifs, ces protéines se trouvent elles aussi épuisées. »

L'équipe d'Yves Jammes a également observé, dans un modèle animal, que la contraction musculaire induit un effet protecteur des HSP dans le muscle au travail et au repos... ainsi que dans le foie, le rein et le cerveau. Si cette protection s'avérait amoindrie au niveau cérébral, cela pourrait expliquer l'irruption de troubles cognitifs chez les malades. Emmanuel Fenouillet, lui aussi chercheur au C2VN, a mis en évidence une diminution du CD26, une molécule qui

dégrade les cytokines pro-inflammatoires, chez les patients. Depuis, Yves Jammes et Frédérique Retornaz ont montré que ces anomalies du stress oxydant et de l'activité des protéines HSP sont corrélés à la mauvaise qualité de vie des malades.

Les cellules qui voyaient le mal partout

L'accumulation de ces hypothèses donne le vertige... Mais des chercheurs commencent à établir une sorte de théorie générale de la fatigue chronique, qui en articule plusieurs. De fait, les mitochondries – les centrales énergétiques des cellules – pourraient jouer un rôle important dans la survenue de l'EM/SFC, en lien avec l'inflammation et le stress oxydant. On aurait alors affaire à un mécanisme pathologique bien huilé : d'une part, l'inflammation et son cortège de cytokines nuiraient aux mitochondries, qui ont pour mission de limiter le stress oxydant. D'autre part, ces mitochondries seraient détruites suite à l'irruption ou à la réactivation d'un virus, comme l'herpès. En effet, chez tout un chacun, à l'approche d'un virus, les cellules auto-détruisent leurs mitochondries : elles n'ont alors plus assez d'énergie pour répliquer ce virus, et donc participer à sa prolifération dans l'organisme. L'équipe de Bhupesh K. Prusty de l'université de Würzburg en Allemagne a justement observé qu'en mélangeant des cellules de malades de l'EM/SFC dans lesquelles le virus de l'herpès a été partiellement réactivé et des cellules saines, les

Le corps s'attaque-t-il lui-même, chez les patients « fatigués » ?

La piste est à prendre très au sérieux. Carmen Scheibenbogen, de l'hôpital de la Charité à Berlin en Allemagne, a évalué que 29,5 % des malades ont des taux élevés d'auto-anticorps naturels dirigés contre des récepteurs qui régulent la dilatation des vaisseaux sanguins du système nerveux autonome. Elle a également observé que chez les personnes dont l'EM/SFC avait été déclenchée par une infection, les taux de certains auto-anticorps étaient corrélés à la sévérité des symptômes, alors qu'ils étaient absents chez les autres malades. Or, nous produisons tous des auto-anticorps, mais en nombre restreint. « Leur présence importante, ici, pourrait donc être en lien avec une forme d'auto-immunité », précise Jean-Dominique de Korwin. Autre hypothèse : « Chez ces malades, le système qui, tel un éboueur, est chargé de détruire régulièrement les auto-anticorps ne fonctionne pas bien... », propose Frédérique Retornaz.

❗ M. Loebel et al. *Brain Behav Immun.*, 21 septembre 2015 ; doi : 10.1016/j.bbi.2015.09.013

❗ H. Freitag et al. *J Clin Med.*, 19 août 2021 ; doi : 10.3390/jcm10163675

❗ **Agent oxydant.** Molécule issue de la respiration des cellules et qui est capable d'oxyder des substances

❗ **Antioxydant.** Molécule qui capte les agents oxydants

Yves Jammes, Emmanuel Fenouillet : unité 1263 Inserm/INRAE/Aix-Marseille Université

❗ S. K. Shukla et al. *PLoS One*, 18 décembre 2015 ; doi : 10.1371/journal.pone.0145453

❗ Y. Jammes et al. *J Intern Med.*, 16 février 2005 ; doi : 10.1111/j.1365-2796.2005.01452.x

❗ Y. Jammes et al. *J Exp Biol.*, 15 novembre 2012 ; doi : 10.1242/jeb.074427

❗ Y. Jammes et al. *J Exp Biol.*, 20 juin 2013 ; doi : 10.1242/jeb.088898

❗ R. Guieu et al. *Ann Rheum Dis.*, 13 avril 2012 ; doi : 10.1136/annrheumdis-2011-201174

❗ E. Fenouillet et al. *J Transl Med.*, 31 août 2016 ; doi : 10.1186/s12967-016-1010-x

❗ G. Morris et al. *Metab Brain Dis.*, 10 septembre 2013 ; doi : 10.1007/s10111-013-9435-x

❗ P. Schreiner et al. *Immunohorizons*, 23 avril 2020 ; doi : 10.4049/immunohorizons.2000006

Un système endocrinien en déséquilibre

À cause de toutes ces caractéristiques inflammatoires, immunitaires et infectieuses, les personnes touchées par une EM/SFC manifesteraient donc une capacité réduite à mobiliser leur organisme pour un effort, et à s'adapter à un stress d'origine environnementale. Or, il existe un autre témoin de ce phénomène : l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS) qui relie le système nerveux central au système endocrinien, c'est-à-dire les organes qui sécrètent des hormones. Le HHS orchestre les réponses au stress à travers une véritable cascade de réactions. Mais, comme le rappellent Jean-Dominique de Korwin et François Jérôme Authier, plusieurs dysfonctionnements du HHS sont avérés chez les personnes qui présentent un syndrome de fatigue chronique. Ils produisent peu de cortisol, l'hormone qui ordonne aux cellules de l'organisme

d'activer une production intense d'énergie, et leur HHS présente une moindre sensibilité au stress... Mais est-ce une cause ou une conséquence de l'EM/SFC ? Lors d'un stress, le cortisol limite la réaction inflammatoire en agissant sur les cytokines. Si son taux baisse, l'inflammation s'emballe. Dans ce cas, le dysfonctionnement du HHS serait un acteur à part entière de l'EM/SFC... Mais des chercheurs de l'université Nova Southeastern à Fort Lauderdale aux États-Unis ont montré que chez des femmes atteintes d'EM/SFC des taux élevés d'oestradiol – une hormone féminine – entraînent une inflammation délétère au HHS. Selon eux, le mauvais fonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien ne serait donc qu'un dommage collatéral de la maladie.

T. J. A. Craddock et al. *PLoS One*, 8 janvier 2014 ; doi : 10.1371/journal.pone.0084839



Le cortisol est produit par les glandes surrénales, ici vues en coupe au microscope optique.

© J. de Korwin/SP/Phanie

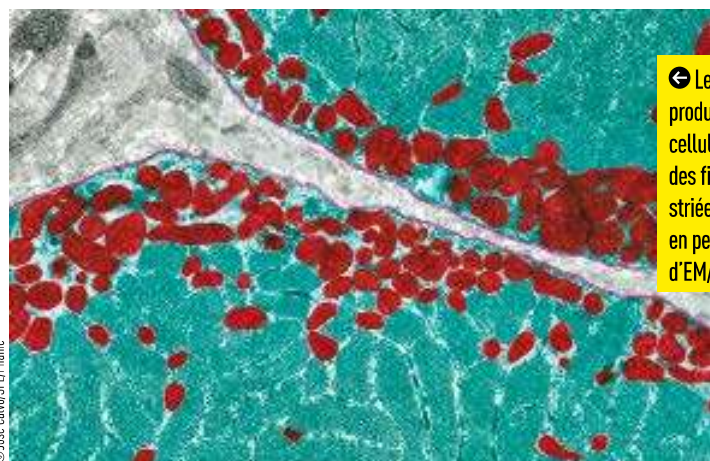
mitochondries de ces dernières se fragmentent... et ne peuvent plus être infectées par aucun virus. « *Elles se protègent comme s'il y avait une infection en cours* », indique Jean-Dominique de Korwin. Chez les malades, on observerait donc un cercle vicieux : une destruction massive de mitochondries dans l'organisme, accompagnée d'une diminution drastique de l'énergie mise à disposition des cellules, notamment en cas d'effort physique ou intellectuel. Ce n'est pas tout ! Lorsque ses mitochondries sont hors service, la cellule utilise un « mode fermentation » qui permet de produire de l'énergie sans besoin d'oxygène. Ce

système est peu efficace, et s'accompagne d'un rejet de lactate – une substance dont la présence est liée à l'apparition des crampes et courbatures ressenties après une séance de sport. Or, au cours d'un test d'effort pourtant peu intense, les personnes touchées par le syndrome de fatigue chronique présentent un taux élevé de lactate dans le sang. Chez certaines d'entre elles, ce taux est élevé également au repos et témoigne d'un dysfonctionnement mitochondrial permanent, selon l'équipe d'Alaa Ghali. Enfin, le malaise post-effort est plus sévère chez les malades dont le taux de lactate au repos est bas, et après un petit déjeuner,

le lactate augmente plus chez les malades dont le taux au repos est plus élevé... L'effet bénéfique du jeûne nocturne qui permet aux mitochondries de se refaire une santé grâce au repos serait ainsi annihilé. « *Connaître le taux de lactate et le risque augmenté de malaises post-efforts pourrait aider les malades concernés à mieux gérer leur capacité énergétique* », conclut Alaa Ghali.

Errer dans le brouillard cérébral

Les caractéristiques biologiques des malades entravent fortement leur capacité à se mobiliser et à réagir. Pour eux, toute action et interaction peut constituer une forme de stress pour l'organisme, et un motif d'épuisement. Or, comme indiqué dans les recommandations du NICE, les atteintes cognitives sont une composante majeure de la maladie. « *Une majorité de patients – 50 à 85 % selon les études – signalent une vitesse de traitement de l'information ralentie, des problèmes d'attention, des troubles des fonctions exécutives [qui permettent de s'adapter à l'imprévu, ndlr.] et de la mémoire* », souligne François Jérôme Authier. À nouveau, les mécanismes de ces dysfonctionnements ne sont pas formel-



Les mitochondries qui produisent l'énergie des cellules, ici en rouge dans des fibres musculaires striées, dysfonctionnent en permanence en cas d'EM/SFC.

© Jose Calvo/SP/Phanie

A. Ghali et al. *Sci Rep.*, 11 décembre 2019 ; doi : 10.1038/s41598-019-55473-4

lement identifiés, « *mais nous sommes certains qu'il ne s'agit pas d'une simple fatigue mentale* », assure le neurologue. L'imagerie cérébrale montre une activité réduite du cervelet et du cortex, tous deux impliqués dans les fonctions cognitives. Certaines études indiquent même que le cortex des malades serait moins volumineux et présenterait un hypométabolisme, c'est-à-dire un métabolisme réduit en dessous des valeurs normales, comme s'il était en hibernation. En la matière, François Jérôme Authier suggère qu'une cartographie de l'hypométabolisme caractéristique de l'EM/SFC pourrait être établie. « Nos travaux en cours semblent montrer que, derrière une apparente hétérogénéité des malades, il existe un certain continuum dans les symptômes cognitifs, explique-t-il. La vitesse de traitement de l'information diminuée et les troubles de l'attention sont présents chez tous, mais pour certains, s'ajoutent des troubles exécutifs, puis de la mémoire, qui contribueront à la sévérité de la maladie. »

Mille et une fatigues

Force est de constater que s'il y a beaucoup d'hypothèses pour expliquer le syndrome de fatigue chronique, les certitudes ne se bousculent pas. « *D'une part, les malades sont très hétérogènes tant au niveau des symptômes que de leur sévérité. D'autre part, les chercheurs n'utilisent pas tous les mêmes critères diagnostiques. Enfin, les cohortes sont souvent petites. D'où la difficulté d'obtenir des résultats statistiquement significatifs, recon-*

« Nous sommes certains qu'il ne s'agit pas d'une simple fatigue mentale »

naît Jean-Dominique de Korwin. *Il faudrait donc étudier les malades qui se ressemblent, pour constituer des sous-groupes homogènes, et comprendre l'histoire naturelle de la maladie, c'est-à-dire son évolution.* » « *Il se peut qu'elle apparaisse en cas de rencontre entre un xénobiotique [un agent étranger, ndlr.] activateur de l'immunité et des caractéristiques biologiques propres à la personne, qui la rendent incapable d'éliminer le pathogène ou de désactiver une réaction immunitaire trop forte,* propose François Jérôme Authier. *À terme, la persistance de l'inflammation serait "auto-alimentée" en un cercle vicieux, ce qui entraînerait un ralentissement de l'organisme des patients. Toutefois, cela reste à démontrer à l'occasion d'études longitudinales, sur plusieurs années.* »

Yves Jammes, Frédérique Retornaz et Emmanuel Fenouillet sont également convaincus qu'il faut constituer des groupes de malades analogues... pour mieux les soigner. Ils viennent de montrer qu'il est possible d'identifier les malades qui présentent des atteintes musculaires, grâce à une simple prise de sang après un test d'effort. Cette analyse rapide et peu onéreuse consiste à évaluer le niveau de stress oxydatif de l'organisme en mesurant un potentiel d'oxydoréduction, c'est-à-dire le déséquilibre entre les radicaux

➔ Un simple test de force de préhension à l'aide d'un dynamomètre permet d'évaluer la sévérité du syndrome de fatigue chronique.



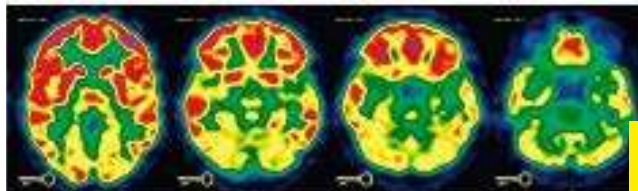
© Microgen/Adobe Stock

libres et les antioxydants, dans le sang. Ils ont également montré que le VO₂max (pour volume d'oxygène maximal), qui permet d'évaluer le niveau de performance physique, est corrélé à la force de préhension, c'est-à-dire à la force déployée en serrant un objet avec la main. Là-encore, l'évaluation des capacités physiques des malades est facilitée : « *Il suffit de disposer d'un dynamomètre, un outil simple qui ne coûte que quelques euros... contrairement au test d'effort qui nécessite un appareillage coûteux et des personnes formées* », souligne Yves Jammes. Cette approche vient d'être confirmée par l'équipe de l'hôpital de la Charité à Berlin. Elle a établi que la diminution de la force de préhension après deux séries de dix tests de préhension espacées d'une heure est corrélée à la fatigabilité musculaire, et permet donc d'évaluer facilement la sévérité de la maladie.

Et le traitement dans tout ça ?

Faire avancer le diagnostic et les recherches est un véritable enjeu car « *il n'existe encore aucun traitement* », rappelle Jean-Dominique de Korwin. « *La seule méthode que peuvent s'approprier les malades est le pacing, une technique de gestion de leur énergie, afin d'éviter à tout prix le malaise post-effort* », souligne Frédérique Retornaz. En la matière, Alaa Ghali a montré que « *les malaises sont plus sévères chez les personnes âgées de 32 ans et plus au moment*

Patient avec EM/SFC



Aspect normal



➔ L'imagerie cérébrale (ici par TEP) montre une activité réduite du cortex d'un patient atteint d'EM/SFC (en haut) par rapport à une personne saine (en bas).

© E. Itti, F.J. Authier

⚡ **Dynamomètre.** Outil de mesure de la force musculaire

📖 A. Van Der Gucht et al. *J Nucl Med.*, 20 octobre 2016 ; doi : 10.2967/jnumed.114.151878

📖 Y. Jammes et al. *J Transl Med.*, 19 avril 2020 ; doi : 10.1186/s12967-020-02341-97

📖 Y. Jammes et al. *Clin Biomech. (Bristol, Avon)*, 9 janvier 2020 ; doi : 10.1016/j.clinbiomech.2020.01.003

📖 B. Jäkel et al. *J Transl Med.*, 19 avril 2021 ; doi : 10.1186/s12967-021-02774-w

du début de l'EM/SFC, chez les malades qui ont des infections récurrentes et chez ceux dont la maladie est apparue après une infection gastro-intestinale. » Par ailleurs, il a établi chez 13,7 % des malades suivis que la survenue, au cours d'un effort, de symptômes nouveaux, en particulier des troubles de l'humeur, est annonciatrice d'un malaise de forte intensité. « Tous ces éléments devraient aider les patients les plus à risque à adhérer au pacing et à se protéger des facteurs déclenchant les malaises qui aggravent l'EM/SFC », souligne le médecin. Pour reprendre la métaphore de la batterie du téléphone, si les malades dépassent leurs réserves énergétiques trop souvent, ils ne se rechargent plus.

Or, la nature de l'épuisement dont les malades font l'expérience est importante pour comprendre les défis auxquels ils font face. Par « effort », on n'entend pas une activité physique au sens « sportif » du terme. Prendre une douche constitue un effort gourmand en énergie, « tout comme gérer une réaction émotionnelle, bonne ou mauvaise », souligne Jean-Dominique de Korwin. Or, en France, comme l'indique la thèse de médecine de Philippe de Laitre, le syndrome de fatigue chronique est encore considéré comme une forme d'asthénie, c'est-à-dire le signe d'un autre problème. Il n'est donc pas reconnu comme une maladie à part entière – contrairement à ce que l'on observe aux États-Unis, au Canada

ou, plus près de nous, en Espagne, en Belgique, au Royaume-Uni et aux Pays-Bas – et n'est donc pas enseigné. Difficile pour les médecins généralistes français de diagnostiquer et de prendre en charge une entité inconnue. « En conséquence, ces malades sont abandonnés. On ne les écoute pas. Quand ils vont chez le médecin, leurs analyses biologiques les plus élémentaires s'avèrent normales ; on les envoie chez le psychiatre qui ne peut rien pour eux. Pire : il n'existe aucune recommandation de prise en charge de la part de la Haute Autorité de santé (HAS). Ce syndrome n'est donc pas reconnu comme une affection de longue durée (ALD) », regrette le médecin nancéen, qui est aussi expert auprès de la HAS et de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM).

Le corps lâche, la société aussi

De fait, selon l'étude menée par Rémi Chapal, interne dans le service de Frédérique Retornaz, parmi la cinquantaine de malades dont il a la charge, un quart est sans emploi, les deux tiers ne reçoivent pas de prestations de la Sécurité sociale, un tiers seulement bénéficie d'une reconnaissance de leur handicap et ils sont aussi peu nombreux à bénéficier d'aménagements professionnels.

📌 L'association Millions Missing France milite pour la reconnaissance de l'encéphalomyélite myalgique.



« Ce manque de reconnaissance et la précarité dans laquelle les malades tombent, faute de travail et d'aides sociales, sont des sources de stress qui alimentent leur pathologie, complète la chercheuse. La situation de certains est tellement catastrophique qu'ils développent des dépressions et des troubles anxieux. » « Le suicide est d'ailleurs la première cause de mortalité de ce syndrome, renchérit son collègue nancéen. Or, il est aberrant de dire que l'EM/SFC est un syndrome fonctionnel inexpliqué, alors qu'on accepte très bien le concept du syndrome de l'intestin irritable – dont la définition, aujourd'hui admise par tous, est uniquement clinique, elle aussi. »

Cependant, suite à la reconnaissance de la Covid longue, les lignes pourraient enfin bouger. En témoignent les recommandations de la HAS qui mentionnent la principale caractéristique de l'EM/SFC, à savoir que « les exacerbations de la fatigue peuvent être associées à des éléments déclencheurs comme des efforts physiques ou intellectuels, même modérés, et survenir de manière différée ». Enfin, parmi les relecteurs de ces recommandations, on note la présence de Millions Missing France, qui, avec l'Association française du syndrome de fatigue chronique, regroupe des malades français atteints de l'EM/SFC... Avec un retard tragique, mais des perspectives prometteuses, le syndrome de fatigue chronique serait-il aux portes de la reconnaissance en France ? ■

📌 A. Ghali et al. *J Transl Med.*, 22 juin 2020 ; doi : 10.1186/s12967-020-02419-4

📌 A. Ghali et al. *J Clin Med.*, 7 juin 2021 ; doi : 10.3390/jcm10112517

📌 P. de Laitre. *Perception de l'encéphalomyélite myalgique/syndrome de fatigue chronique par les médecins généralistes* ; thèse de diplôme d'État de docteur en médecine (médecine générale), dir. Alaa Ghali, université d'Angers

📌 Présentation au 81^e congrès de la Société nationale française de médecine interne, 22-25 juin 2021

📌 has-sante.fr/jcms/p_3237041/fr/symptomes-prolonges-suite-a-une-covid-19-de-l-adulte-diagnostic-et-prise-en-charge

📌 millionsmissing.fr

📌 asso-sfc.org

Pour en savoir plus

Inserm live

Fatigue chronique : qu'est-ce qui m'arrive ?

Une conférence en direct sur la chaîne YouTube de l'Inserm avec Pierre Tattévin, responsable du service des maladies infectieuses et tropicales au CHU de Rennes (unité 1230 Inserm/Université de Rennes 1), Grégoire Cozon, immunologiste, maître de conférences au CHU de Lyon, et Isabelle Fornasieri, vice-présidente de l'Association française du syndrome de fatigue chronique, accompagnée d'Astrid de Gasté, témoin.

1^{er} février 2022, 19 h 30

chaîne YouTube de l'Inserm